

PAT-NO: JP407179342A  
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 07179342 A  
TITLE: BRAIN FUNCTION IMPROVER  
PUBN-DATE: July 18, 1995

INVENTOR-INFORMATION:  
NAME  
YAMAGUCHI, TAKUJI  
SATO, SHUNJI  
IIZUKA, SUSUMU  
IKETANI, YUKINOBU

ASSIGNEE-INFORMATION:  
NAME COUNTRY  
TSUMURA & CO N/A

APPL-NO: JP05345530  
APPL-DATE: December 22, 1993

INT-CL (IPC): A61K031/35, C07D309/10

ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain a brain function improver containing an acyl sugar as an active ingredient and useful for treating cerebral infarction, dementia, etc.

CONSTITUTION: This brain function improver contains a compound of formula I  
[R<SB>1</SB> to R<SB>4</SB> each is H, acetyl, formula II or formula III  
(R<SB>5</SB> to R<SB>7</SB> each is H, OH or a lower alkoxy)]  
as an active ingredient. The compound of formula I can be formulated in tablet, capsule,

granule, particles, dispersant, injection suppository, etc., together with a conventional preparation carrier. The dose is 5-5000mg/adult.day in the case of oral use and 0.5-100mg in the case of parental use. The compound of formula I is obtained by extracting and isolating it from *Lilium longiflorum*, *Lilium speciosum*, *Heloniopsis orientalis*, *Polygonum hydropiper*, a polygalaceous plant such as *Polygalae radix* which is a Chinese crude drug, root of senega or a polygalaceous plant such as *Polygala chamaebuxus* or a plant of the same genus.

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-179342

(43)公開日 平成7年(1995)7月18日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
A 6 1 K 31/35  
C 0 7 D 309/10

識別記号  
AAM

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1 F D (全 7 頁)

(21)出願番号 特願平5-345530

(22)出願日 平成5年(1993)12月22日

(71)出願人 000003665

株式会社ツムラ

東京都中央区日本橋3丁目4番10号

(72)発明者 山口 琢児

茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツ  
ムラ内

(72)発明者 佐藤 俊次

茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツ  
ムラ内

(72)発明者 飯塚 進

茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツ  
ムラ内

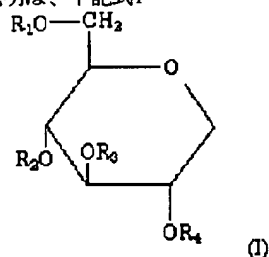
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 脳機能改善剤

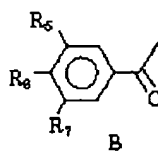
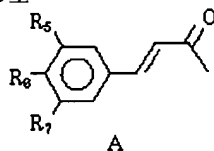
(57)【要約】

【目的】本発明の目的は、脳機能改善剤を提供することである。

【構成】本発明は、下記式I



【ただし、式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、それぞれ水素原子、アセチル基または次のAもしくはBで表されるいずれかの基

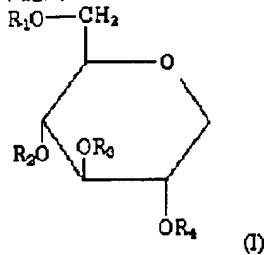


(ここで、R<sub>5</sub>~R<sub>7</sub>は、それぞれ水素原子、水酸基または低級アルコキシ基を示す。)を示す。)で表されるアシル糖を有効成分とする脳機能改善剤である。

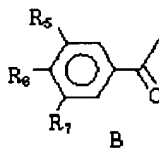
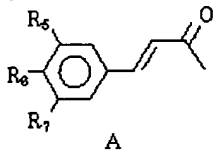
1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】下記式I



〔ただし、式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、それぞれ水素原子、アセチル基または次のAもしくはBで表されるいずれかの基



(ここで、R<sub>5</sub>～R<sub>7</sub>は、それぞれ水素原子、水酸基または低級アルコキシ基を示す。)を示す。〕で表されるアシル糖を有効成分とする脳機能改善剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、アシル糖を有効成分とする脳機能改善剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】近年、食生活の変化や高齢化現象に伴い、脳梗塞や痴呆症等の脳機能障害を患う患者数の増加が著しく、大きな社会問題となっている。

【0003】これまで脳機能障害に関する研究が進められた結果、コリン作動系が動物や人の記憶や学習と関係すること等が解明され、注目されている。

【0004】また、これらの疾患の治療薬が、その薬理作用上あらゆる面から検討されているが、薬効の面から好ましいものとはいえない。

## 【0005】

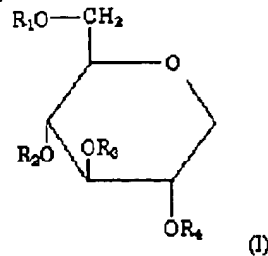
【発明が解決しようとする課題】従って、脳梗塞や痴呆症等の脳機能障害を改善し、治療する薬剤の開発が強く求められている。

## 【0006】

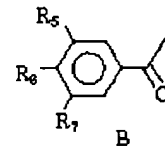
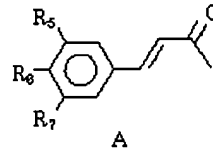
【課題を解決するための手段】本発明者らは、種々の生薬成分を抽出単離し、さらに単離された化合物の誘導体を合成し、それらの脳機能障害改善活性について検索を行った結果、テッポウユリ(*Lilium longiflorum*)、カノコユリ(*Lilium speciosum*)、ショウジョウバカマ(*Heloniopsis orientalis*)、ヤナギタデ(*Polygonum hydropiper*)および生薬遠志、セネガ根、ポリガラアマレラ(*Polygala amarella*)、ポリガラカマエブクス(*Polygala chamaebuxus*)等のヒメハギ科植物またはその他同属植物から単離され、または単離された化合物から誘導体

2

される次の式I



10 〔ただし、式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、それぞれ水素原子、アセチル基または次のAもしくはBで表されるいずれかの基



(ここで、R<sub>5</sub>～R<sub>7</sub>は、それぞれ水素原子、水酸基または低級アルコキシ基を示す。)を示す。〕で表されるアシル糖が、極めて強い脳機能障害改善活性を有することを見だし、本発明を完成した。

【0007】すなわち本発明の目的は、式Iで表されるアシル糖(以下、式Iの化合物という。)を有効成分として含有する脳機能改善剤を提供することである。

【0008】式Iの化合物において、低級アルコキシ基とは、炭素数1～4のアルコキシ基、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、tert.-ブトキシ基、アセトキシ基等を意味する。

40 【0009】式Iの化合物は、テッポウユリ(*Lilium longiflorum*)、カノコユリ(*Lilium speciosum*)、ショウジョウバカマ(*Heloniopsis orientalis*)、ヤナギタデ(*Polygonum hydropiper*)および生薬遠志、セネガ根、ポリガラアマレラ(*Polygala amarella*)、ポリガラカマエブクス(*Polygala chamaebuxus*)等のヒメハギ科植物またはその他同属植物から単離されあるいは単離された化合物から誘導される既知のアシル糖であり、その一部の化合物は、本出願人により先に特許出願(特許公開平成4年第193890号)されたフェニルプロパノイド配糖体である。

【0010】式Iの化合物は、それぞれ後記方法のいずれかにより製造される。

## 【0011】製造法1

次の操作を行えば、抽出単離によって式Iの化合物を得ることができる。

【0012】テッポウユリ(*Lilium longiflorum*)、カノコユリ(*Lilium speciosum*)、ショウジョウバカマ(*Heloniopsis orientalis*)、ヤナギタデ(*Polygonum hydropiper*)および生薬遠志、セネガ根、ポリガラアマレラ(*Polygala amarella*)、ポリガラカマエブクス(*Polygal*

a chamaebuxus)等のヒメハギ科植物またはその他同属植物をメタノール、エタノール、クロロホルム、エーテル等の有機溶媒もしくは水を用いて室温から使用する溶媒の沸点の範囲の温度で抽出する。得られた抽出物をベンゼン、n-ヘキサン、エーテル、酢酸エチル、n-ブタノール等の水不溶性溶媒と水とで分配し、水不溶性溶媒による抽出物をシリカゲル、セバピーズ、アルミナ、セライト、ポリアミド等の担体を用いたカラムクロマトグラフィーまたは分取薄層クロマトグラフィーに一回またはそれ以上付すことにより得ることができる。他の方法としては、抽出物を酢酸エチル等の適当な溶媒に溶解して可溶部と不溶部に分けた後、シリカゲル、アルミナ、セライト、ポリアミド等の担体を用いたカラムクロマトグラフィーに1回またはそれ以上付すことによって得ることができる。

【0013】上記カラムクロマトグラフィーまたは分取薄層クロマトグラフィーに用いる溶媒の具体例としては、ベンゼン、酢酸エチル、エタノール、メタノール、アセトン、エーテル、クロロホルム、n-ヘキサン、水等が挙げられる。

【0014】また、場合によっては水、メタノール、エタノール、アセトン、ジクロロメタン、エーテル、n-ヘキサン等の溶媒を用いて再結晶することによって精製してもよい。

#### 【0015】製造法2

製造法1のようにして得られたアシル糖の2位、3位、4位および6位のアグリコンの脱離は、常法によって行うことができるが、例えば、水、メタノール、イソプロパノール、エタノール、n-ブタノール等のアルコール溶媒またはアルコールと水との混合溶媒中で、原料となるアシル糖に対し当量～過剰の炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の炭酸塩の存在下、0℃～80℃までの温度条件で、5分～数時間程度攪拌することにより実施することができる。

#### 【0016】製造法3

R<sub>1</sub>からR<sub>7</sub>の基のうち、水酸基である基をアセチル化する方法は、該化合物をピリジン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジエチルアミノピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン等の存在下で無水酢酸またはアセチルクロライド等のアセチル化剤を加え、0℃～50℃程度まで加温し、1時間～24時間程度放置することにより実施できる。

【0017】次に式Iの化合物の製造の具体例を、以下に示す。

【0018】【具体例1】遠志4.8kgを粉碎後、メタノール20lで3時間還流下で抽出を3回行った。メタノール抽出液を合併し、減圧下で溶媒を留去し、エキスを1084.8gを得た。このメタノール抽出エキスを水4.5lに溶解し、エーテル3lで3回、次いでn-ブタノール3lで3回抽出した。

n-ブタノール抽出液を合併し、減圧下で溶媒を留去し、エキスを638.86gを得た。このn-ブタノールエキスを408gをセバピーズSP207(三菱化成工業株式会社製)2.6lのカラムクロマトグラフィーに付し、水7l、20%メタノール6.5l、40%メタノール6.5l、メタノール6.5lで順次溶出した。メタノールで溶出した画分を減圧濃縮し、メタノール溶出部182.71gを得た。このメタノール溶出部をシリカゲル[メルク社製キーゼーゼルゲル60(70-230メッシュ)、以下同じ]1.15kgを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒で溶出した。クロロホルム:メタノール(17:3)2.5lで溶出した画分を合併し減圧下に溶媒を留去し、残留物5.00gを得た。

【0019】この残留物を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー(径5cm、長さ23.5cm)に付した。クロロホルム:メタノール(14:1)350mlで溶出した画分を減圧濃縮することにより得られた残留物964mgを分取薄層クロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール(9:1)で展開した。R<sub>f</sub>値0.45の部分を取り、メタノールで抽出し、溶媒を留去することにより得られた残留物を再度、分取薄層クロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:メタノール:水(16:3:1)で展開した。R<sub>f</sub>値0.73の部分を取り、メタノールで抽出し、溶媒を留去することにより白色粉末209mgを得た。この白色粉末は、下記のような物理化学的性状を示すことから、式Iにおいて、R<sub>1</sub>がAで表される基(ここで、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は全てメトキシ基を意味する)であり、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が水素原子である1,5-アンヒドロ-6-O-(3,4,5-トリメトキシシナモイル)-D-グルシトール[1,5-anhydro-6-O-(3,4,5-trimethoxycinnamoyl)-D-glucitol](以下、化合物1という)と決定された。

#### 【0020】

比旋光度:  $[\alpha]_D^{26} +24.6^\circ$  (c=1.66, MeOH)

【0021】マススペクトル(FAB-MS) m/z: 407[M+N a]<sup>+</sup>, 384.2[M]<sup>+</sup>

#### 【0022】

ハイマススペクトル(C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>9</sub>Na, [M+Na]<sup>+</sup>)

計算値: 407.1318(m/z)

実測値: 407.1309

【0023】赤外線吸収スペクトル  $\nu$  KBr max cm<sup>-1</sup>: 3412, 1708, 1636, 1584

【0024】紫外線吸収スペクトル  $\lambda$  MeOH max nm(log  $\epsilon$ ): 201.6(4.24), 231.6(4.21), 306.0(4.20)

【0025】プロトン核磁気共鳴スペクトル( $\delta$  ppm in CD<sub>3</sub>OD): 3.20(1H, t, J=10.7Hz), 3.32(2H, m), 3.43(1H, ddd, J=9.5, 6.0, 2.1Hz), 3.50(1H, ddd, J=10.5, 9.0, 5.4Hz), 3.79(3H, s), 3.86(6H, s), 3.90(1H, dd, J=11.1, 5.4Hz), 4.28(1H, dd, J=11.9, 6.0Hz), 4.51(1H, dd, J=11.9, 2.1Hz), 6.49(1H, d, J=15.9Hz), 6.91(2H, s), 7.63(1H, d, J=15.9Hz)

【0026】<sup>13</sup>C-核磁気共鳴スペクトル( $\delta$  ppm in CD<sub>3</sub>OD): 56.8×2, 61.2, 65.3, 71.0, 71.3, 71.9, 79.9, 80.0,

106.9×2, 118.1, 131.6, 141.5, 146.5, 154.9×2, 168.7  
 【0027】〔具体例2〕5%炭酸カリウムの70%メタノール溶液2mlに具体例1で得た化合物1を60mg溶解し、室温で20分攪拌した。反応混合物を1規定塩酸で中和した後、減圧濃縮した。得られた残留物を分取薄層クロマトグラフィーに付し、n-プロパノール:酢酸エチル:水(7:2:1)で展開した。Rf値0.3~0.5の部分を剥離し、メタノールで抽出し、抽出液を減圧乾燥することにより白色粉末17mgを得た。本白色粉末の物理化学的性状は、1,5-アンヒドロ-D-グルシトールの市販品(シグマケミカルカンパニー(TM.),アメリカ)の物理化学的性状と一致したことから、式Iにおいて、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>の全てが水素原子である化合物(以下、化合物2という)であると決定された。

【0028】〔具体例3〕ピリジン0.4mlと無水酢酸0.25mlの混合液に具体例1で得られた化合物1を35mg溶解し、室温で一晩放置した。反応混合物をエーテルで希釈し、1規定塩酸、5%炭酸水素ナトリウム溶液、水の順で洗った後、減圧乾燥した。得られた残留物をエーテルとn-ヘキサンの混合溶媒で結晶化することにより、無色プリズム晶35mgを得た。本結晶の物理化学的性状は、文献[Y. Ikeya, K. Sugama, M. Okada, and H. Mitsuhashi, Chem. Pharm. Bull., 39, 2600 (1991)]記載の2,3,4-アセチル-1,5-アンヒドロ-6-O-(3,4,5-トリメトキシシナモイル)-D-グルシトール[2,3,4-acetyl-1,5-anhydro-6-O-(3,4,5-trimethoxycinnamoyl)-D-glucitol]の物理化学的性状と一致したことから、式Iにおいて、R<sub>1</sub>がAで表される基(ここで、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は全てメトキシ基を意味する)であり、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>がアセチル基である化合物(以下、化合物3という)であると決定した。

【0029】〔具体例4〕無水ピリジン0.8mlと無水酢酸0.4mlの混合溶媒に具体例2で得た化合物2を17mg溶解し、室温で一晩放置した。反応混合物をエーテル30mlで希釈し、1規定塩酸、5%炭酸水素ナトリウム、水の順で洗った後、減圧乾燥した。得られた残留物をエーテルとn-ヘキサンの混合溶媒で結晶化することにより、無色プリズム晶20mgを得た。本結晶の性状は、文献[J. C. A. Boeyens, J. L. C. Maris and G. W. Perold, Phytochemistry, 22, 1959 (1983)]記載の1,5-アンヒドロ-2,3,4,6-テトラアセチル-D-グルシトールの物理化学的性状と一致したことから、式Iにおいて、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>の全てがアセチル基である化合物(以下、化合物4という)であると決定された。

【0030】次に、式Iの化合物が脳機能改善作用を有することを実験例を挙げて説明する。

【0031】実験例1(コリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用)

8週齢のウィスター系雄性ラットをエーテル麻酔下に致死させ、直ちに脳を摘出し、線条体を取り出した。線条体は、25mMナトリウム-リン酸緩衝液(pH7.4)にてホモジ

ナイズし、20,000×gで60分間遠心した。その上清をコリンアセチルトランスフェラーゼ活性測定用の検体とした。また、以上の操作はすべて4°Cで行い、検体は-20°Cで保存した。

【0032】コリンアセチルトランスフェラーゼ活性の測定は、金田、永津らの方法[J. Chromatogr., 341, 23-30 (1985)]により行った。すなわち、50mMコリン50μl、2mMアセチルCoA50μl、1mMエゼリン50μl、および0.1Mナトリウム-リン酸緩衝液(pH7.4)250μlに上記の検体50μlおよび具体例で得た化合物をそれぞれジメチルスルフォキシド(DMSO)に1.0×10<sup>-5</sup>Mまたは1.0×10<sup>-4</sup>Mの終濃度になるように溶解させた薬物溶液50μlをそれぞれ加え、37°Cにて20分間反応させた。

【0033】次に、氷中にて6%過塩素酸50μlを加えて反応を停止させ、10分後内部標準物質として2.5mMエチルホモコリン10μlを加え、3,000rpmで10分間遠心した。この上清をHPLC-電気化学検出器にてアセチルコリン含量を測定した。

【0034】なお、HPLCは以下の条件で行った。カラムは、逆相系カラムおよび酵素カラムを用い、移動相として1-デカンスルホン酸ソーダ300mg/lおよびテトラメチルアンモニウムクロライド65mg/lを含む0.1Mカリウム-リン酸緩衝液(pH8.0)、流速は1ml/min.、温度は35°Cとした。検出器は、電気化学検出器ECD-100を用いた。

【0035】また、被験薬の溶解液を加えるかわりにDMSOを加える以外は上記と同様にして反応させコントロールとした。

【0036】実験の結果をコリンアセチルトランスフェラーゼ賦活率(%)として第1表に示した。

【0037】第1表

| 被験薬物 | 濃度(μM) | 賦活率(%) |
|------|--------|--------|
| 化合物1 | 100    | 11.2   |
| 化合物1 | 10     | 7.7    |
| 化合物2 | 100    | -12.8  |
| 化合物2 | 10     | 62.0   |

【0038】第1表の結果から、式Iの化合物がコリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用を有し、脳機能改善薬剤として有用であることが確認された。

【0039】また、式Iの化合物の急性毒性試験をICR系雄性マウスを用いて行ったところ、1g/kgの経口投与で死亡例はなかった。従って、式Iの化合物は安全性の高い化合物であることが確認された。

【0040】次に、式Iの化合物の投与量および製剤化について説明する。

【0041】式Iの化合物はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物および人に投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選

択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

【0042】経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で式Iの化合物の重量として5~5000mgを、1日数回に分けての服用が適当と思われる。

【0043】経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニト、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。

【0044】この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。それぞれの具体例は以下に示す如くである。

【0045】〔結合剤〕デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール。

【0046】〔崩壊剤〕デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース。

【0047】〔界面活性剤〕ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80。

【0048】〔滑沢剤〕タルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール。

【0049】〔流動性促進剤〕軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム。

【0050】また、式Iの化合物は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

#### 〔製剤例2〕

|                     |       |
|---------------------|-------|
| ①結晶セルロース            | 84.5g |
| ②ステアリン酸マグネシウム       | 0.5g  |
| ③カルボキシメチルセルロースカルシウム | 5g    |
| ④化合物2               | 10g   |
| 計                   | 100g  |

【0059】上記の処方に従って①、④および②の一部を均一に混合し、圧縮成型した後、粉碎し、③および②の残量を加えて混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

#### 〔製剤例3〕

\*【0051】非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で式Iの化合物の重量として1日0.5~100mgまでの静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射が適当と思われる。

【0052】この非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。さらに、必要に応じて適宜、等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えても良い。

【0053】その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

20 【0054】次に本発明の製剤例を挙げて説明する。

#### 【0055】

##### 〔製剤例1〕

|                     |      |
|---------------------|------|
| ①コーンスターチ            | 44g  |
| ②結晶セルロース            | 40g  |
| ③カルボキシメチルセルロースカルシウム | 5g   |
| ④軽質無水ケイ酸            | 0.5g |
| ⑤ステアリン酸マグネシウム       | 0.5g |
| ⑥化合物1               | 10g  |
| 計                   | 100g |

【0056】上記の処方に従って①~⑥を均一に混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

【0057】この錠剤一錠には、具体例1で得られた化合物20mgが含有されており、成人1日3~10錠を数回にわけて服用する。

#### 【0058】

※【0060】この錠剤一錠には、具体例2で得られた化合物20mgが含有されており、成人1日3~10錠を数回にわけて服用する。

#### 【0061】

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| ①結晶セルロース                      | 79.5g |
| ②10%ヒドロキシプロピル<br>セルロースエタノール溶液 | 50g   |
| ③カルボキシメチル<br>セルロースカルシウム       | 5g    |
| ④ステアリン酸マグネシウム                 | 0.5g  |
| ⑤化合物3                         | 10g   |
| 計                             | 145g  |

【0062】上記の処方に従って①、②および⑤を均一に混合し、常法によりねつ和し、押し出し造粒機により造粒し、乾燥・解砕した後、③および④を混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

【0063】この錠剤一錠には、具体例3で得られた化合物20mgが含有されており、成人1日3～10錠を数回にわけて服用する。

【0064】

〔製剤例4〕

|                         |      |    |
|-------------------------|------|----|
| ①コーンスターチ                | 84g  |    |
| ②ステアリン酸マグネシウム           | 0.5g |    |
| ③カルボキシメチル<br>セルロースカルシウム | 5g   | 20 |
| ④軽質無水ケイ酸                | 0.5g |    |
| ⑤化合物4                   | 10g  |    |
| 計                       | 100g |    |

【0065】上記の処方に従って①～⑤を均一に混合 \*

〔製剤例5〕

|                               |        |
|-------------------------------|--------|
| ①結晶セルロース                      | 86.5g  |
| ②10%ヒドロキシプロピル<br>セルロースエタノール溶液 | 35g    |
| ③化合物3                         | 10g    |
| 計                             | 131.5g |

【0068】上記の処方に従って①～③を均一に混合し、ねつ和した。押し出し造粒機により造粒後、乾燥し、篩別して顆粒剤を得た。

【0069】この顆粒剤1gには、具体例3で得られた化 ※

〔製剤例6〕

|          |       |
|----------|-------|
| ①コーンスターチ | 89.5g |
| ②軽質無水ケイ酸 | 0.5g  |
| ③化合物2    | 10g   |
| 計        | 100g  |

【0071】上記の処方に従って①～③を均一に混合し、200mgを2号カプセルに充填した。

【0072】このカプセル剤1カプセルには、具体例2で★

〔製剤例7〕

|         |       |
|---------|-------|
| ①注射用蒸留水 | 89.5g |
| ②大豆油    | 5g    |
| ③大豆リン脂質 | 2.5g  |
| ④グリセリン  | 2g    |
| ⑤化合物3   | 1g    |
| 全量      | 100g  |

\* し、圧縮成型機にて圧縮成型後、破碎機により粉碎し、篩別して顆粒剤を得た。

【0066】この顆粒剤1gには、具体例4で得られた化合物100mgが含有されており、成人1日0.6～2gを数回にわけて服用する。

【0067】

※ 化合物100mgが含有されており、成人1日0.6～2gを数回にわけて服用する。

【0070】

★ 得られた化合物20mgが含有されており、成人1日3～10カプセルを数回にわけて服用する。

【0073】



【0074】上記の処方に従って⑤を②および③に溶解 \*た。  
し、これに①と④の溶液を加えて乳化し、注射剤を得 \*

【0075】

〔製剤例8〕

|         |       |
|---------|-------|
| ①注射用蒸留水 | 適量    |
| ②ブドウ糖   | 200mg |
| ③化合物2   | 10g   |
| 全量      | 15ml  |

【0076】注射用蒸留水に②および③を溶解させた ※行って注射剤を得た。  
後、5mlのアンフルに注入し、121℃で15分間加圧滅菌を※ 以上

---

フロントページの続き

(72)発明者 池谷 幸信  
茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツ  
ムラ内